

Rec'd PCT/PTO 25 FEB 2003

10/525748

PCT/JP03/10828

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

27.08.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年 8月29日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-249821  
[ST. 10/C]: [JP2002-249821]

出 願 人  
Applicant(s): 大正製薬株式会社

REC'D 17 OCT 2003

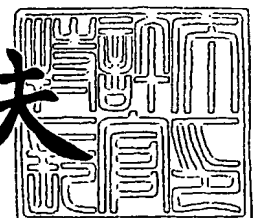
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3080501

【書類名】 特許願

【整理番号】 00MH-P3368

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

    【氏名】 福島 浩

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

    【氏名】 平舘 彰

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

    【氏名】 高橋 正人

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

    【氏名】 亀尾 一弥

【特許出願人】

    【識別番号】 000002819

    【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

    【代表者】 上原 明

【代理人】

    【識別番号】 100074114

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 北川 富造

    【電話番号】 03-3985-1111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

**【書類名】 明細書**

**【発明の名称】** 4-フルオロ-2-シアノピロリジン誘導体ベンゼンスルホン酸塩

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン・ベンゼンスルホン酸塩。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、4-フルオロ-2-シアノピロリジン誘導体ベンゼンスルホン酸塩に関する。

**【0002】****【従来技術】**

ジペプチジルペプチダーゼ I V (DPPIV) はセリンプロテアーゼの一種であり、腎臓、肝臓など広く組織、血漿中に分布しており、さまざまな生理活性ペプチドの代謝に関与している。

**【0003】**

DPPIV阻害化合物としては、(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン (WO 02/38541) が知られている。しかし遊離体は固体安定性が悪く、該出願で示されている鉍酸との塩及び有機酸との塩化合物は、固体安定性、加湿下での安定性が悪く、また合成上の困難性を有する等の欠点があった。

**【0004】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明は、優れたDPPIV阻害活性を示し、且つ安定性等の医薬品として必要な物性を兼ね備えた4-フルオロ-2-シアノピロリジン誘導体を提供する。

**【0005】****【課題を解決するための手段】**

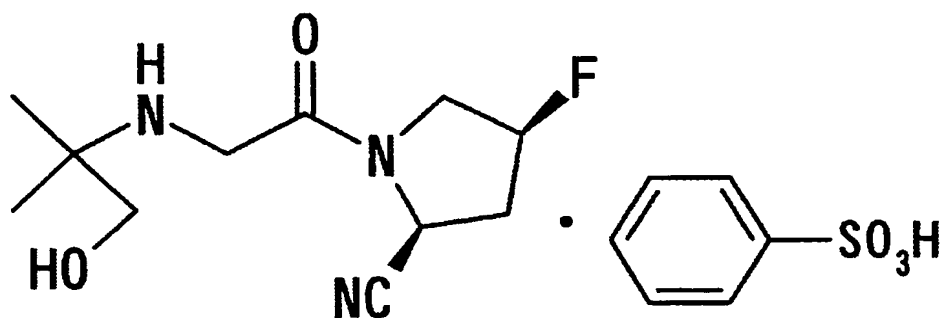
本発明者らは、上記目的を達成するべく4-フルオロ-2-シアノピロリジン誘導体に関して種々検討した結果、ベンゼンスルホン酸の塩にすることで好ましい安定な化合物が得られることを見だし、本発明を完成した。

【0006】

すなわち本発明は、式

【0007】

【化1】



【0008】

で表される(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン・ベンゼンスルホン酸塩である。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明のベンゼンスルホン酸塩は、適当な溶媒に(2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジンを溶解し、ベンゼンスルホン酸またはその水和物を直接または溶解した状態で混合し、その後の析出物または貧溶媒を添加した際の析出物を目的物として濾取することにより得られる。本発明化合物は上記方法により、結晶性も優れ、他の塩化合物(例えばトシル酸塩)に比べ、均一な結晶形としての取得が容易である。

【0010】

本発明化合物は、生体内でジペプチジルペプチダーゼI Vを抑制することがで

き、よって、インスリン作用を亢進し糖代謝を改善することができ、また、ニューロペプチドYの代謝抑制、T細胞の活性化抑制、癌細胞の内皮への接着抑制、HIVウィルスのリンパ球への進入防止に寄与することができる。

#### 【0011】

したがって、本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害することで改善しうる疾患又は状態、例えば、糖尿病（特に2型）、免疫疾患、関節炎、肥満、骨粗しょう症、耐糖性損傷の状態、良性の前立腺肥大、皮膚病などを予防または治療するための上記医薬を提供する。

#### 【0012】

免疫疾患のための医薬としては、組織移植における免疫抑制剤；例えば、炎症腸病、多発硬化症、慢性関節リウマチ（RA）の様な様々な自己免疫症でのサイトカイン放出抑制剤、T細胞へのHIVの侵入防止による、AIDSの予防及び治療に有用な薬剤、転移防止、特に乳及び前立腺腫瘍の肺への転移を防止する薬剤などがあげられる。

#### 【0013】

本発明の医薬は、全身的又は局所的に経口又は直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮等の非経口投与することができる。

#### 【0014】

本発明の化合物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物、及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。本発明の医薬は、本発明の化合物に薬学的に許容されるキャリアーを配合して製造することができる。具体的には、常用の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤、又は水性若しくは非水性溶媒などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、などに調製する事ができる。

#### 【0015】

また、本発明化合物は、 $\alpha$ 、 $\beta$ 若しくは $\gamma$ -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することができる。

#### 【0016】

本発明化合物の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等により異なるが、成人に対し、経口投与の場合、好ましくは約1～約1000 mg / 人 / 日であり、より好ましくは約10～約200 mg / 人 / 日であり、これを1日1回又は数回に分けて投与することができる。

#### 【0017】

##### 【実施例】

以下実施例、参考例及び試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

#### 【0018】

##### 参考例1

(2S, 4S) - 2 - シアノ - 4 - フルオロ - 1 - [ (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル) エチルアミノ] アセチルピロリジン・塩酸塩の合成

(2S, 4S) - 2 - シアノ - 4 - フルオロ - 1 - [ (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル) エチルアミノ] アセチルピロリジン (5.00g) のメタノール (75mL) 懸濁液に、4 M 塩酸 (酢酸エチル溶液、6.17mL) を加えると透明な溶液になった。この溶液にジイソプロピルエーテル (300mL) を加えて攪拌し、析出した粉末を濾取して、無色粉末の表題化合物 (5.47g) を得た。

融点: 197-198°C

#### 【0019】

##### 参考例2

(2S, 4S) - 2 - シアノ - 4 - フルオロ - 1 - [ (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル) エチルアミノ] アセチルピロリジン・メタンスルホン酸塩の合成

(2S, 4S) - 2 - シアノ - 4 - フルオロ - 1 - [ (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル) エチルアミノ] アセチルピロリジン (0.15g) のメタノール (0.92mL) 懸濁液に、メタンスルホン酸 (0.042mL) のメタノール (0.08mL) 溶液を加えると透明な溶液になった。この溶液を、ジイソプロピルエーテル (5mL) に攪拌しながら滴下した。析出した粉末を濾取して、無色粉末の表題化合物 (0.20g) を得た。

融点: 179-180°C

#### 【0020】

##### 実施例1

(2S, 4S) - 2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル) エチルアミノ]アセチルピロリジン・ベンゼンスルホン酸塩の合成

(1) (2S, 4S) - 2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル) エチルアミノ]アセチルピロリジン

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (0.54g) をテトラヒドロフラン (7.5mL) とエタノール (2.5mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下 (2S, 4S) - 1-プロモアセチル-2-シアノ-4-フルオロピロリジン (0.71g) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、無色固体として表題化合物 (0.36g) を得た。更に濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒; クロロホルム: メタノール: 25% アンモニア水 = 300:10:1) で精製し、表題化合物 (0.22g) を得た。

#### 【0021】

(2) (2S, 4S) - 2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル) エチルアミノ]アセチルピロリジン・ベンゼンスルホン酸塩  
(2S, 4S) - 2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル) エチルアミノ]アセチルピロリジン (20g) をメタノール (300mL) に加温溶解し、ベンゼンスルホン酸 1 水和物 (15.2g) のメタノール (30mL) 溶液を加えたところ粉末が析出した。この懸濁液にジイソプロピルエーテル (330mL) を加えた後、粉末を濾取して無色粉末の表題化合物 (31.5g) を得た。

融点: 220-221°C

#### 【0022】

試験例 1 [加湿下での重量変化試験]

各検体 10.0mg をマイクロチューブ (直径 8mm、長さ 50mm) にはかりとり、水をはったデシケータの中に水に接しないように放置した。デシケータは、室温に放置した。経時的に状態観察と重量測定を行い、重量変化を百分率表示した。

<重量変化と状態変化>

#### 【0023】



【表 1】

	1 日	2 日	3 日
参考例 1 の化合物	+ 4 4 % 潮解	—	—
参考例 2 の化合物	+ 2 8 %	+ 7 1 % 潮解	—
実施例 1 の化合物	± 0 %	± 0 %	± 0 % 外観変化なし

## 【0024】

参考例 1 の塩酸塩と参考例 2 のメタンスルホン酸塩は吸湿して潮解したが、実施例 1 のベンゼンスルホン酸塩は重量変化せず潮解しなかった。

## 【0025】

## 試験例 2 [固体安定性試験]

各約1mgを精密に量り取り、加温条件（70℃）では遮光（アルミ箔）密栓、加温・加湿条件（40℃・75%RH）では遮光（アルミ箔）開栓のネジ口試験管に入れ保存した。薬物の残存率測定は以下の手順で行った。所定の保存期間が終了した試験管にHPLC移動相10mlを加えて溶解後HPLCで定量し、これを加温又は加温・加湿前の初期値と面積比較して薬物の残存率を算出した。

## \*HPLC条件

カラム：CAPCELL PAK UG120, 5 $\mu$ m,  $\phi$ 4.6 $\times$ 150mm (SHISEIDO)

カラム温度：40℃

検出：紫外吸光光度計（検出波長：210nm）

流速：1.0ml/min

注入量：10 $\mu$ l

移動相：水/アセトニトリル/リン酸/SDS（700:300:1:2）

## &lt;薬物の残存率&gt;

## 【0026】

【表 2】

	70℃、3日間	40℃、75%、1ヶ月間
参考例1の化合物	97.0%	92.6%
参考例2の化合物	95.5%	95.9%
実施例1の化合物	99.3%	99.6%

## 【0027】

参考例1の塩酸塩と参考例2のメタンスルホン酸塩は、何れの条件でも薬物の残存率が97%以下であったが、実施例1のベンゼンスルホン酸塩は何れの条件でも99%以上であった。

## 【0028】

## 【発明の効果】

本発明化合物は、均一な結晶形として取得が容易であり、高湿度条件下において優れた安定性を備えている。したがって、製造時における機械への粉体の付着、流動性の低下等が解消され、本化合物を含む医薬品の安定的供給を可能とする。また本化合物は、固体安定性にも優れていることから、外観の変化、結晶の転移等についての問題はなく、医薬品としての製造時における過酷な条件下にも耐え、長期の品質保持をも可能とする。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたDPPIV阻害活性を示し、且つ安定性等の医薬品として必要な物性を兼ね備えた4-フルオロ-2-シアノピロリジン誘導体を提供する。

【解決手段】 (2S, 4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチルアミノ]アセチルピロリジン・ベンゼンスルホン酸塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-249821
受付番号	50201282012
書類名	特許願
担当官	野本 治男 2427
作成日	平成14年 9月 4日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 8月29日

次頁無

特願 2002-249821

出願人履歴情報

識別番号

[000002819]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都豊島区高田3丁目24番1号

氏名

大正製薬株式会社